



重症化関連バイオマーカーの探索と 治療薬・ワクチンの開発状況に関する 情報提供

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
斎藤嘉朗

重症化関連バイオマーカーの探索

COVID-19で最も問題となるのは、重症化

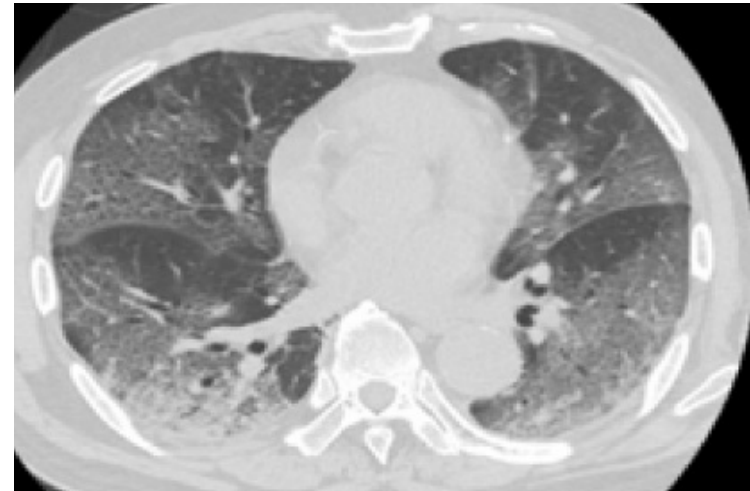
肺炎が問題

重症例では、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）

↳ 病理学的に、びまん性肺胞傷害（DAD）
のパターンを示すとされる



ECMO管理となったコロナ肺炎



一般的なARDS

CTによる画像診断がなされているが、感染リスク拡大懸念もあり、簡便な方法が求められている ➡ バイオマーカー

研究計画：患者試料の収集

患者試料（血清）・臨床情報の収集（名古屋市立東部医療センター、埼玉医科大学、自衛隊中央病院）

COVID-19診療の手引き等に基づき診断し、下記に分類

- ・ **軽症**： 無症状、咳のみで呼吸困難なし（肺炎所見なし）
- ・ **中等症Ⅰ**： 呼吸困難、肺炎所見あり
- ・ **中等症Ⅱ**： 呼吸不全あり、酸素投与必要
- ・ **重症**： 人工呼吸器等による呼吸器管理が必要 or ICU入室

1. 重症度分類（医療従事者が評価する基準）

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	$\text{SpO}_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・ 多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・ リスク因子のある患者は入院の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < \text{SpO}_2 < 96\%$	呼吸困難、肺炎所見	・ 入院の上で慎重に観察 ・ 低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・ 患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	$\text{SpO}_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	・ 呼吸不全の原因を推定 ・ 高度な医療を行える施設へ転院を検討
重 症		ICU 入室 or 人工呼吸器が必要	・ 人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型） ・ L型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・ H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・ L型からH型への移行は判定が困難

研究計画：測定と解析

測定対象

新規間質性肺炎マーカー6種、KL-6、SP-D、等

解析対象

- ◆ **重症度診断**（以下を判別しうるか、ROC解析等。暫定カットオフ値設定）
 - a) **重症** vs **中等症II以下**
 - b) **重症+中等症II** vs **中等症I以下**
- ◆ 経口的に収集した試料の解析と臨床情報（投薬情報、検査情報、等）から、以下を解析
 - 治療効果モニタリング（病勢判別）能
CT画像診断、酸素療法の要求性、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 等との相関
 - **重症化予測能**
初回入院時等のバイオマーカー値で予後予測（早期診断）できるか
(特に、酸素療法が必要な患者で、事前に人工呼吸器管理の必要性を予見できるか)

重症化予測のため解析した検体の内訳

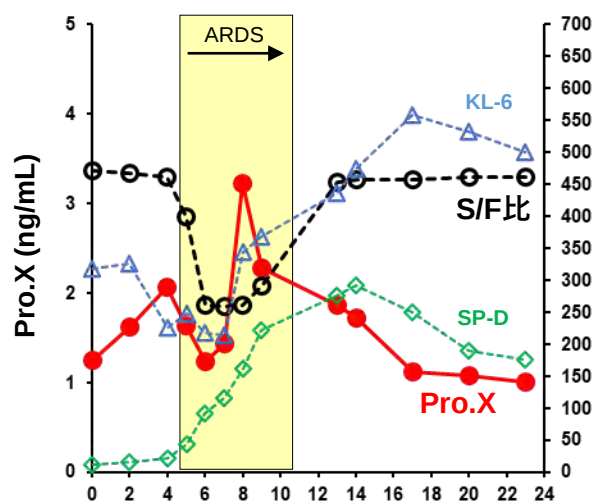
名古屋市立東部医療センター（33症例／215検体）

	分類	肺炎経過	症例数 / 検体数
軽症	No（軽症）	肺炎なし	7 / 15
	Mild（中等症I）	軽度(酸素投与なし)のまま	6 / 24
重症化	Mild → Moderate（中等症II）	軽度（酸素投与なし） →中等度(酸素投与あり)	5 / 33
	Mild → Severe（重症）	軽度（酸素投与なし） →高度（人工呼吸器、集中治療室）	5 / 59
	Moderate（中等症II）	中等度（酸素投与あり or なし） →中等度（酸素投与あり）	8 / 47
	Moderate → Severe（重症）	中等度（酸素投与あり） →高度（人工呼吸器、集中治療室）	2 / 37

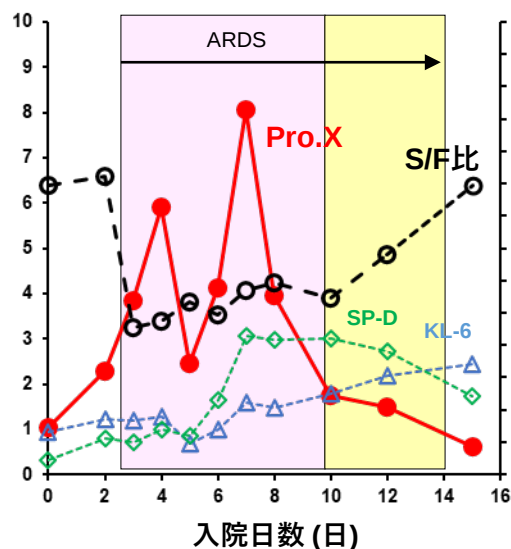
入院期間中の各バイオマーカー値の変化

代表的な重症化症例（中等症II以上）における各バイオマーカーの推移

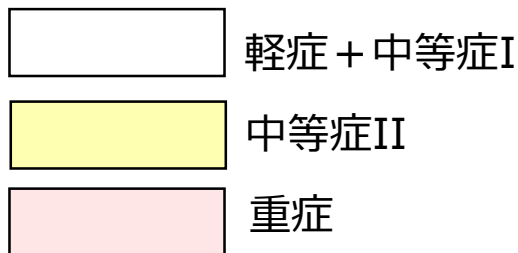
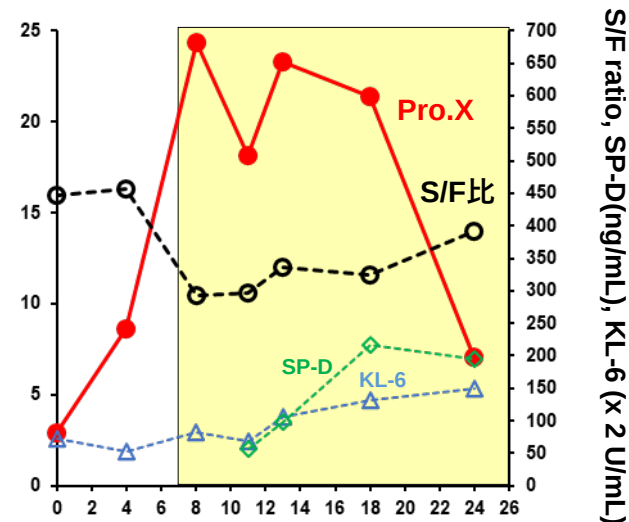
50代男性、軽症 → 中等症II



50代男性、軽症 → 重症



60代男性、軽症 → 中等症II



間質性肺炎マーカーで肺の2型肺胞上皮細胞産生

KL-6: ムチン糖タンパク質

SP-D: サーファクタント（肺胞上皮を覆う界面活性剤）

Pro. X: 新規の重症間質性肺炎マーカー候補タンパク質

重症化関連バイオマーカーの探索の結果

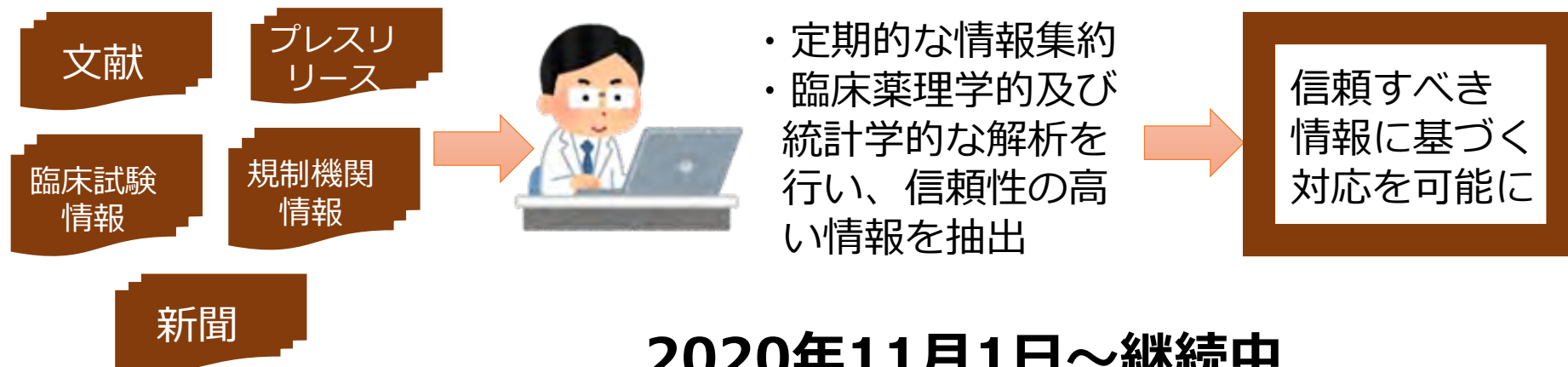
- **重症化予測マーカー候補：** 4種
(重症化前に、重症化することを予測)
- **重症度診断マーカー候補：** 3種
(軽症と重症などを判別)
- **治療効果のモニタリングマーカー候補：** 2種
(回復の診断に利用可能)

を見いだした

ワクチン・治療薬に関する有効性・安全性情報の解析と集約、及び提供

目的

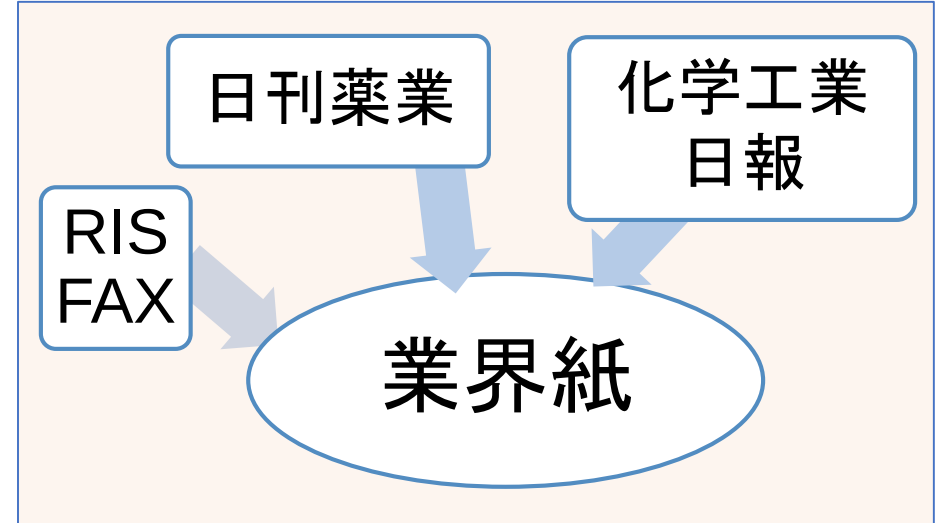
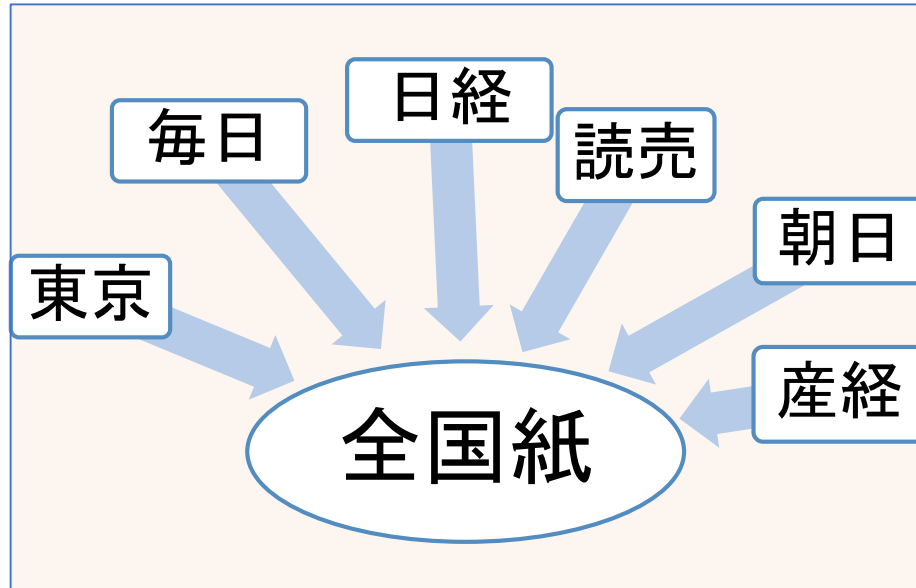
新型コロナウイルス感染症のワクチン・治療薬に関し、**臨床試験・研究、製造販売後の情報を継続的に収集し、これら情報の集約、臨床薬理学的考察を加えると共に、提供方法の効率的なあり方を検討**することにより、マスギャザリング（オリンピックを含む）における新型コロナウイルス感染症発生回避と発生時の対応において、**最新の知見に基づいた感染症対策を速やかに実践しうるよう情報を整理することを目的**とする。



2020年11月1日～継続中

方法：情報の収集①

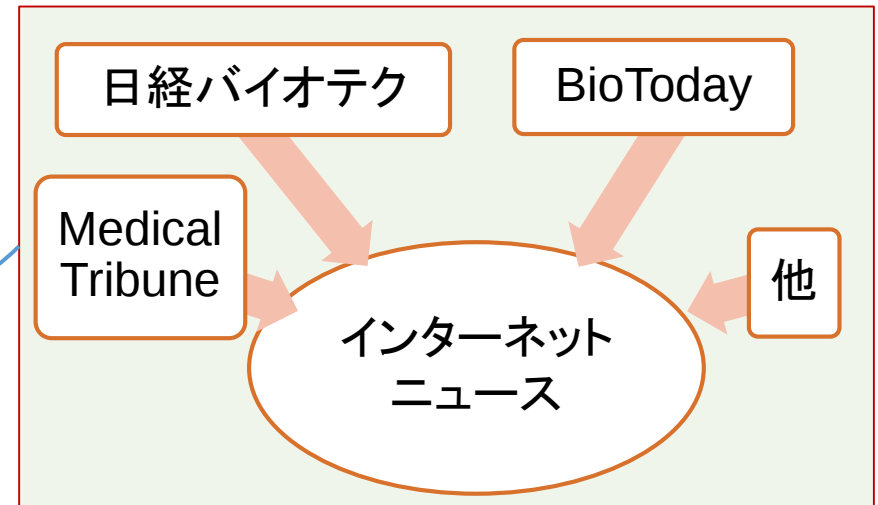
全国紙、業界紙、医療関係ネットニュース（毎日チェック）



メール配信
毎日 午後4時頃

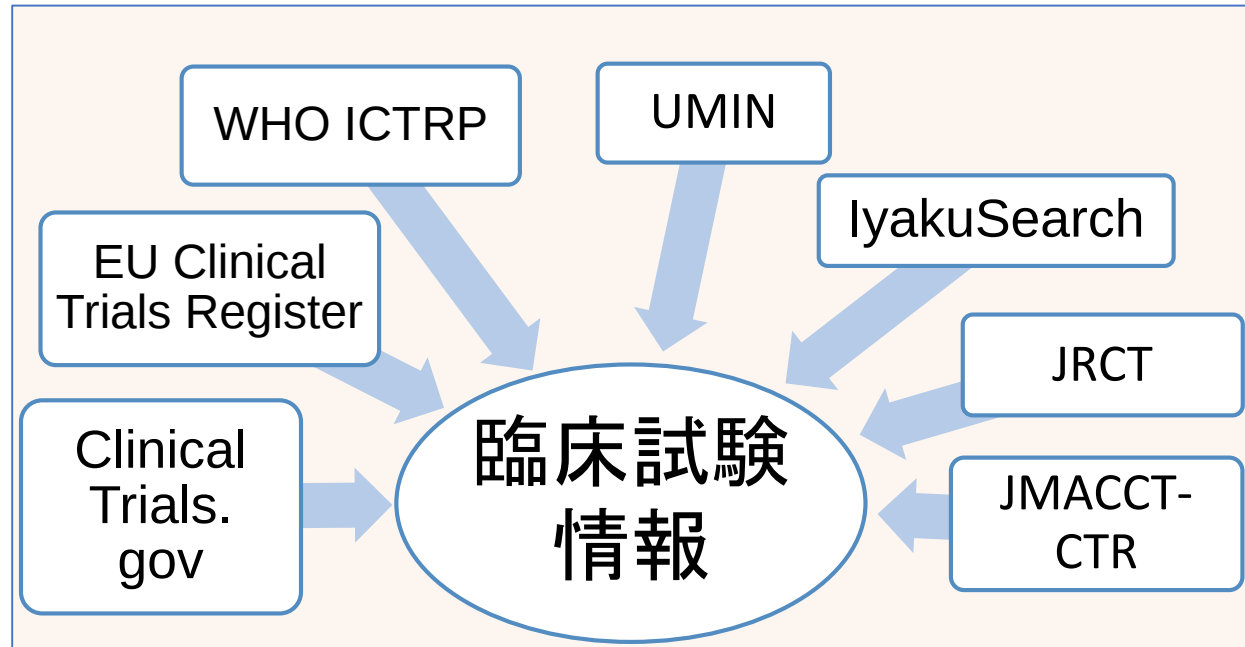
・厚労省・感染研

メール
リング
リスト



方法：情報の収集②

臨床試験登録情報



文献情報(毎日更新チェック)

● PubMed

+

- N. Engl. J Med.
- JAMA系
- Lancet系
- Nature系

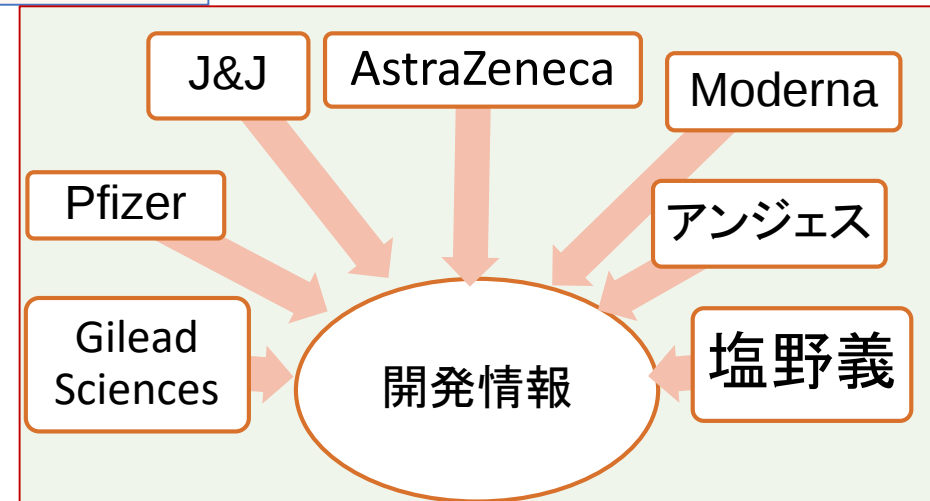
118の企業/大学/規制
機関等のプレスリリース

メール配信

毎日 午後4時頃

・厚労省・感染研

メー
リ
ン
グ
リ
ス
ト



治療薬・ワクチンの開発情報の評価

臨床薬理学的な評価（臨床試験のデザイン等）及び統計学的な評価（用いた統計手法等）を加えて、**情報を精査し、信頼すべき情報を選択して集約**する。さらに集約情報の提供方法（媒体や情報の受領者のレベルに応じた提供等）についても、検討を行っている。

WHO, ICMRA, PMDA, FDA, EMAの指針における評価項目の調査

医薬品

有効性の主要評価項目：**死亡率**、回復までの期間、複合的な臨床項目の順序尺度（スコア）を用いた臨床的評価

ワクチン

有効性の主要評価項目：**発症予防効果**、COVID-19の重症度
（変異株用）中和抗体陽転率、中和抗体価の幾何平均値等

安全性の評価期間：少なくとも7日間、少なくとも28日間の有害事象
疾患増強リスク
1年間のフォローアップ

 これらの項目を含む情報のエビデンスレベルを評価

治療薬・ワクチンの開発情報のメール配信

●治療薬・ワクチン1種につきエクセルシート1枚を作成し、

- 基本情報
- 臨床試験サイトにおける登録情報
- メディア（全国紙・業界紙・医療関係ネットニュース）・規制機関からの情報
- 論文からの情報

を毎日更新してメール配信

● 基本情報 （一般名，販売名，開発企業，薬理作用/既存効能，承認状況 など）

情報更新日	一般名 (JAN/INN)	販売名 (和名/英名)	製造販売業者/開発企業	開発国/地域	種類
2020/11/19	レムデシビル remdesivir	ベクルリー VEKLURY	米Gilead Sciences社	米国	抗ウイルス剤 (RNA合成酵素阻害薬)

薬理作用/既存効能(新型コロナウイルス感染症に対する作用を含む)	承認状況
抗ウイルス剤(SARS-CoV-2による感染症)。プロドラッグ。活性代謝物はアデノシン三リン酸(ATP)類縁体であり、SARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼによって新たに合成されるRNA鎖に天然基質ATPと競合して取り込まれ、ウイルスの複製におけるRNA鎖の伸長反応を取り込みから少し遅れて停止させる。	日: 特例承認(2020/5/7) 米: 緊急使用許可(EUA)(2020/5/1) 正式承認(2020/10/22) COVID-19入院患者へのパシチニブとの併用でEUA発行(2020/11/19) 欧: 条件付き承認(2020/6/25)

現在シートに情報を載せている治療薬

8月17日現在 42種類

シート名	一般名/販売名	開発・製造
D-1	レムデシビル/ベクルリー remdesivir/VEKLURY	米Gilead Sciences社
D-2	デキサメタゾン/デカドロン dexamethasone/DECADRON	(ジェネリック製品多数)
D-3	ファビピラビル/アビガン favipiravir/AVIGAN	富士フィルム富山化学
D-4	トシリズマブ/アクテムラ tocilizumab/ACTEMRA	中外製薬株式会社/スイス・F. Hoffmann-La Roche, Ltd.社
D-5	サリルマブ/ケブザラ sarilumab/KEVZARA	仏Sanofi社
D-6	バリシチニブ/オルミエント baricitinib/OLUMIANT	米Eli-Lilly社
D-7	シクレソニド/オルベスコ ciclesonide/ALVESCO	帝人ファーマ株式会社
D-8	ナファモスタット/フサン nafamostat/FUTHAN	日医工株式会社
D-9	イベルメクチン/ストロメクトール ivermectin/STROMEKTOL	米MSD株式会社
D-10	カモスタット/フオイバン camostat/FOIPAN	小野薬品工業株式会社
D-11	ロピナビル/リトナビル/カレトラ lopinavir-ritonavir/KALETRA	米AbbVie Inc.社
D-12	ソトロビマブ(遺伝子組換え) VIR-7831, VIR-7832	米Vir Biotechnology社/英 GSK
D-13	バムラニビマブ+エテセビマブ bamlanivimab+etesevimab	米Eli-Lilly社
D-14	エリトラン eritoran	エーザイ
D-15	アプレミラスト/オテズラ apremilast/OTEZLA	アムジェン
D-16	BI764198	Boehringer Ingelheim社
D-17	アスピリン aspirin	(ジェネリック製品多数)
D-18	カシリビマブ+イムデビマブ (REGN-COV2)	米リジェネロン・ファーマシューティカルズ Regeneron Pharmaceuticals
D-19	回復期血漿 Convalescent plasma	
D-20	コルヒチン/コルヒチン colchicine/CHOLCHICINE	高田製薬(ジェネリック製品多数)
D-21	エクリズマブ/ソリリス eculizumab/SOLIRIS	アレクシオンファーマ
D-22	フルボキサミン/デプロメール・ルボックス fluvoxamine/DEPROMEL・UVOX	Meiji Seika ファルマ株式会社・アッヴィ合同会社/ オランダ Solvay Pharmaceuticals
D-23	SN001 IFN-β1a for Nebulisation	Synairgen plc. (英国サウサンプトン大学のスピンアウトバイオテック企業)
D-24	AV-001	アンジェス株式会社/パソミュン・セラピューティクス (Vasomune Therapeutics, Inc.)
D-25	チクサジェビマブ+シガビマブ (AZD7442)	アストラゼネカ社
D-26	ラナデルマブ/タクジーロ lanadelumab/TAKHZRO	武田薬品工業
D-27	ジルコプラン zilucoplan	UCB
D-28	高度免疫グロブリン製剤 (CoVig-19)	CoVig-19 Plasma Alliance CSL Behring/武田薬品工業
D-29	アドレノメデュリン(ADM-L1-01) Adrenomedullin	ひむかAMファーマ
D-30	MK-7110	米オンコイミュン社/メルク OncoImmune/MSD
D-31	ルキシソリチニブ/ジャカビ ruxolitinib/JAKAVI	ノバルティスファーマ/ インサイト社
D-32	アナキンラ/キネレト anakinra/KINERET	Amgen(米国)/Swedish Orphan Biovitrum Ltd(英国, EU)
D-33	ADG20 (前身はADG2)	Adagio Therapeutics, Inc.
D-34	AT-527	Atea Pharmaceuticals, Inc. Hoffmann-La Roche/中外製薬
D-35	レグダンビマブ/レッキロナ Regdanvimab/REGKIRONA (CT-P59)	Celltrion
D-36	モルヌピラビル molnupiravir (MK-4482またはIDD-2801) asapirant(開発番号: S-555739) (BioAge社コード: BGE-175)	Merck/Ridgeback Biotherapeutics, LP BioAge Labs, Inc.(本社: 米国カリフォルニア州) /塩野義製薬(株)から導出
D-37	エンソビベブ ensovibep(開発番号: MP0420)	Molecular Partners AG (Novartis AGとのオプションおよびライセンス契約)
D-38	レナサイエンズ(東北大学宮田敏男教授によるバイオ企業) 第一三共	
D-39	トファシチニブ/ゼルヤンツ tofacitinib/XELJANZ	ファイザー
D-40	S-217622	塩野義製薬株式会社
D-41	ブデソニド/バルミコート budesonide/PULMICORT	アストラゼネカ
その他	その他	

レムデシビル, デキサメタゾン,
ファビピラビル, トシリズマブ,
サリルマブ, バリシチニブ, シクレソニド,
ナファモスタット, イベルメクチン,
カモスタット, ロピナビル・リトナビル,
VIR-7831 (GSK4182136),
バムラニビマブ, エリトラン,
アプレミラスト, BI764198, アスピリン,
カシリビマブ+イムデビマブ (REGN-COV2),
回復期血漿, コルヒチン/コルヒチン,
エクリズマブ, フルボキサミン,
SNG001 (IFN-β1a for Nebulisation),
AV-001, AZD7442, ラナデルマブ,
ジルコプラン,
高度免疫グロブリン製剤 (CoVig-19),
アドレノメデュリン (ADM-L1-01),
MK-7110, ルキシソリチニブ, その他

現在シートに情報を載せているワクチン

シート名	一般名/開発コード(販売名)	開発・製造
V-1	トジナメラン tozinameran /BNT162b2, PF-07302048 (COMIRNATY/コミナティ)	Pfizer, BioNTech ファイザー(米)、ビオンテック(独)
V-2	AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria/バキスゼブリア)	University of Oxford, AstraZeneca and partners オックスフォード大学、アストラゼネカ(英)
V-3	mRNA-1273, TAK-919 (Spikevax/COVID-19ワクチンモデルナ筋注)	Moderna モデルナ、米国立アレルギー感染症研究所(NIAID)、 武田薬品工業
V-4	NVX-CoV2373	Novavax ノババックス、武田薬品工業株式会社(国内生産で提携)
V-5	Gam-COVID-Vac(スプートニクV)	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology ガマレヤ疫学・微生物学研究所、ロシア保健省
V-6	CVnCoV	CureVac キュアバク
V-7	bacTRL-Spike	Symvivo社 シンビボ社
V-8	JNJ-78436735, Ad26.COV2.S	Janssen Pharmaceutical Cos. (J&J) and BARDA ジョンソンエンドジョンソン、ヤンセンファーマ
V-9	MT-2766	Medicago, Glaxo Smithkline メディカゴ、グラクソスミスクライン、田辺三菱
V-10	AG0301-COVID19 /コード番号4563	アンジェス、大阪大学
V-11	S-268019	塩野義製薬
V-12	INO-4800	INOVIO イノビオ
V-13	VLA2001	Valneva バルネバ
V-14	SCB-2019	Clover Biopharmaceuticals, GSK(アジュバント), Dynavax Technologies Corporation(アジュバント), クローバー・バイオフィーマシューティカルズ, GSK(アジュバント), ダイナバックス・テクノロジー・コーポレーション(アジュバント)
V-15	SP0253 [CoV2 preS dTM vaccine formulation with adjuvant] (Vidprevryn)	Sanofi, Glaxo Smithkline サノフィ、グラクソスミスクライン
V-16	KD-414	KMバイオロジクス株式会社
V-17	DS-5670	第一三共株式会社
V-18	mRNA-1283	Moderna モデルナ
V-19	EXG-5003	Elixirgen Therapeutics, Inc. エリクサジェン・セラピューティックス
V-20	VXA-CoV2-1	Vaxart バックスアート
V-21	AZD2816	University of Oxford, AstraZeneca and partners オックスフォード大学、アストラゼネカ(英)
V-22	GRAd-COV2	ReiThera レイテラ
その他	その他	

8月17日現在 22種類

- トジナメラン(コミルナティ筋注)〔Pfizer-BioNTech〕
- AZD1222(バキスゼブリア筋注)〔アストラゼネカ〕
- mRNA-1273(COVID-19ワクチンモデルナ筋注)〔モデルナ-武田〕
- NVX-CoV2373〔ノババックス〕
- Gam-COVID-Vac(スプートニクV)〔ガマレヤ、ロシア政府〕
- CVnCoV〔キュアバク〕
- JNJ-7843673(Ad26.COV2.S)〔J&J/ヤンセンファーマ〕
- MT-2766〔メディカゴ/グラクソ/田辺三菱〕
- AG0301-COVID19〔アンジェス、大阪大学〕
- S-268019〔塩野義製薬〕
- DS-5670〔第一三共〕

他

治療薬・ワクチンの開発情報のメール配信

- 臨床試験サイトにおける登録情報（開発フェーズ，試験開始/終了日，試験名，スポンサー，試験デザイン，実施国，症例数，主要評価項目，試験結果，情報源のURL など）

レムデシビル・・・21件

報告日	情報更新日	開発フェーズ	試験開始日	終了(予定)日	試験名	スポンサー	試験デザイン	実施国
2020/12/11	2020/12/9	Phase 3	2020/2/21	2020/5/21	ACTT-1	NIAID *	無作為化二重盲検プラセボ対照試験	米国、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、日本、韓国、メキシコ、スペイン、英国、シンガポール
(目標)症例数		主要評価項目		試験結果の概要(中間結果含む)			情報源	
1062 (レムデシビル541、プラセボ521)		回復までの時間 (Day-28まで)		回復までの時間の中央値[95% CI]はプラセボ群で15日[13～18日]、レムデシビル群で10日[9～11日] (p<0.001)。			ClinicalTrials.gov: NCT04280705	

報告日	情報更新日	開発フェーズ	試験開始日	終了(予定)日	試験名	スポンサー	試験デザイン	モデルナ mRNA-1273 ・・・58件
2021/3/3	2021/2/25	Phase 3	2020/7/27	2022/10/27		ModernaTX, Inc./BARDA, NIAID	無作為化四重盲検並行群間試験	
実施国	(目標)症例数	主要評価項目					概要(中)情報源	
米国	30420	1. 有効性: mRNA-1273の2回目の投与から14日後にCOVID-19を初めて発症した被験者数 A/パートのみ: 43日目(2回目投与後14日目)から759日目(2回目投与より後2年)まで 2. 安全性: 有害事象(AE)または休薬に至った有害事象(MAAE)を発症した被験者数(759日目まで) 3. 安全性: 非自発的てきな局所のおよび全身的な有害反応(AR)を発症した被験者数 A/パートのみ: 8日目(初回投与後7日目)まで、36日目(2回目投与後7日目)まで 4. 安全性: 自発的なAEを発症した被験者数 57日目まで(1回の投与から28日後) 5. 安全性: 重篤なAE(SAE)を発症した被験者数 759日まで(2回目から2年後)					ClinicalTrials.gov: NCT04470427	

治療薬・ワクチンの開発情報のメール配信

- メディア（全国紙・業界紙・医療関係ネットニュース）・規制機関からの情報（情報掲載日，情報源，タイトル，概要，他の情報源とのリンク など）

報告日	情報掲載日	情報源	タイトル	概 要	他の情報源とのリンク
2021/8/5	2021/8/5	化学工業日報	コロナ治療でレムデシビル保険適用へ、薬価収載、治療5日間で38万円	＜コロナ関連を抜粋＞ レムデシビル・・・96件 中央社会保険医療協議会（中医協）は4日の総会で、新型コロナウイルス感染症治療薬「ベクルリー」（一般名・レムデシビル）の保険適用を了承した。これまでは国が買い上げて医療機関に無償提供してきた。コロナ治療薬には公費が使われるため、保険適用後も患者負担はない。薬価は治療1回（成人5日間）当たり約38万円。ベクルリーは昨年5月に特例承認されたが薬価収載はせず、厚生労働省が買い上げて各医療機関に配分してきた。安定供給の見通しが立ったため、製造販売元のギリアド・サイエンシズが保険適用を申請した。国の在庫が終わってから通常の医薬品と同様の流通体制に移行する。保険適用後も当面は患者負担は生じない。薬価は1瓶（100ミリグラム）約6万3000円。成人は基本5日間で6瓶使うため、約38万円の薬剤費になる。今年度の投与患者数は約4万3000人、販売額は181億円と予想されている。有用性加算などの補正加算は適用されなかった。	第485回中央社会保険医療協議会 総会（厚生省HP）2021/8/4 04:30

モデルナ mRNA-1273・・・550件

報告日	情報掲載日	情報源	タイトル	概 要	他の情報源とのリンク
2021/8/13	2021/8/12	読売新聞	妊婦のワクチン接種、流産のリスク変わらず…米CDCが安全性示すデータ確認	米疾病対策センター（CDC）は11日、妊婦に向けた新型コロナウイルスのワクチン接種について、流産のリスクは高くなり、安全性を示すデータが確認できたと発表した。その上で、妊婦に対して接種を受けるよう改めて求めた。CDCの研究グループが、妊娠から20週以内にファイザーかモデルナ製を接種した約2500人のデータを分析した。接種していない妊婦と比べ、流産のリスクに差は見られなかった。副反応に関しても、妊娠していない人と異なる症状は確認されなかったという。米紙ニューヨーク・タイムズ（電子版）によると、5月時点で米国内でワクチンを1回以上接種した妊婦は23%にとどまる。インド由来の変異ウイルス「デルタ株」が猛威を振るう中、専門家から接種率の低さを危惧する声が上がっていた。CDCは妊婦の接種は「個人の判断による」との見解を示していたが、CDCのロシェル・ワレンスキー所長は11日の声明で「未接種の妊婦の感染が深刻になる中、接種の緊急性が高まっている」と強調した。	CDC 2021/8/11 プレスリリース

治療薬・ワクチンの開発情報のメール配信

- 論文からの情報 (情報掲載日, 情報源, タイトル, 試験名, 試験デザイン, 実施国, 症例数, 主要評価項目, 概要, 他の情報源とのリンク など)

レムデシビル・・・15件

報告日	情報掲載日	情報源	タイトル	試験名	試験デザイン	実施国	症例数	主要評価項目	概 要	他の情報源とのリンク
2021/6/14	2021/6/10	Clin Infect Dis. 2021 Jun 10;ciab536. doi: 10.1093/cid/ciab536	Improved survival among hospitalized patients with COVID-19 treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study 入院中のCOVID-19患者にレムデシビルとデキサメタゾン投与したところ生存率が向上した。全国規模の人口ベースのコホート研究	ACTT-1	コホート研究	デンマーク	2747	30日以内の死亡と人工呼吸器(MV)の必要性	[方法] 2020年2月～12月にCOVID-19で入院した人を対象とした、人口ベースの全国規模の2つのコホート。30日以内の死亡と人工呼吸器(MV)の必要性を、治療の逆確率加重(ITPW)ロジスティック回帰分析で比較し、オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)で示した。 [結果] 標準治療に加えてレムデシビルとデキサメタゾンを投与された1694名の30日後の死亡率は12.6%であり、標準治療のみの患者1053名の19.7%に比べ低かった。これは、標準治療のみの患者に比べて、レムデシビルとデキサメタゾンを投与された患者の30日死亡率の加重ORが0.47(95%CI, 0.38-0.57)であったことに相当する。同様に、MVへの進行も抑制された(OR 0.36(95%CI, 0.29-0.46))。 [結論] 中等度から重度のCOVID-19に対する、6月から12月の治療法は、レムデシビルとデキサメタゾン投与を含むが、標準治療のみの2月から5月の治療と比較して、30日死亡率とMVの必要性の減少と関連していた。	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04280705

モデルナ mRNA-1273・・・90件

報告日	情報掲載日	情報源	タイトル	実施国	症例数	主要評価項目	概 要
2021/8/13	2021/8/12	Science 12 Aug 2021 DOI: 10.1126/science.abj4176	Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants SARS-CoV-2変異株に対するmRNA-1273ワクチンによる抗体の持続性	米国	24	SARS-CoV-2の変異株B.1.1.7 (Alpha)、B.1.351 (Beta)、P.1 (Gamma)、B.1.429 (Epsilon)、B.1.526 (Iota)、B.1.617.2 (Delta) が、ワクチンmRNA-1273によって誘導される結合抗体、中和抗体、およびACE2競合抗体に与える影響の7カ月間にわたる経時変化	[要旨] SARS-CoV-2の変異は、ワクチンによる防御免疫反応を低下させる可能性があり、特に抗体価が経時的に低下することが懸念される。本研究では、SARS-CoV-2の変異株B.1.1.7 (Alpha)、B.1.351 (Beta)、P.1 (Gamma)、B.1.429 (Epsilon)、B.1.526 (Iota)、B.1.617.2 (Delta) が、ワクチンmRNA-1273によって誘導される結合抗体、中和抗体、およびACE2競合抗体に与える影響を7カ月間にわたって評価した。交差反応する中和反応は、初回の接種ではまれにしか検出されなかった。2回目のワクチン接種に対する反応のピーク時では、すべての被験者が全変異株に反応した。変異株に対する結合抗体および機能性抗体は、mRNA-1273 ワクチンの初回接種後 6 ヶ月間、低レベルではあるがほとんどの被験者で持続された。すべてのアッセイにおいて、B.1.351に対する抗体認識率が最も低かった。これらのデータは、現在行われている研究を補完するものであり、追加のブーストワクチン接種の必要性を示すものである。

最近のワクチン論文より-1（妊婦、授乳婦）

妊婦及び授乳婦におけるmRNAワクチン（ファイザー/ビオンテック、モデルナ）の有効性・安全性
(Collier et al., JAMA, 325, 2370-2380, Published on May 13, 2021)

- ワクチン投与群：妊婦30人、授乳婦16人、それ以外の女性57人
- 既感染群：妊婦22人、それ以外6人

- ✓ ワクチン2回後の副反応（発熱）は、妊婦14%、授乳婦44%、その他の女性52%
- ✓ ワクチン2回後の母体における免疫学的反応性に大きな差なし（中和抗体価、ウイルスのSタンパク質の受容体結合ドメインに対する抗体価、T細胞におけるIFN- γ 産生等）
- ✓ 中和抗体及び受容体結合ドメインに対する抗体は、臍帯血及び母乳にも存在

最近のワクチン論文より-2（小児）

小児（12-15歳）におけるトジナメラン（BNT162b2、ファイザー/ビオンテック）の有効性・安全性
(Frenck et al., N Eng J Med., in press, Published on July 15, 2021)

- 12-15歳の被験者で、1131人にトジナメランを、1129人にプラセボを投与

- ✓ SARS-CoV-2の50%中和抗体価は、16-25歳に比べ高い
比は1.76（95%CI: 1.47-2.1）
- ✓ 2回目投与から7日目以降での発症率は、投与群0/1005、対照群16/978
- ✓ 副反応は、12-15歳と16-25歳間で発生率に大きな差はなかった

最近のワクチン論文より-3（血栓症）

バキスゼブリア（ChAdOx1 nCov-19, アストラゼネカ）による血栓

- ✓ 重篤な血小板減少症を伴う血栓症（ワクチン誘発性免疫学的血栓性血小板減少症）
- ✓ 脳静脈洞血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれる
- ✓ 多くは本剤接種後28日以内に発現
- ✓ 接種後は重度もしくは持続的な頭痛、霧視、接種部位以外の皮膚の内出血等の症状に注意し、症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受ける

2021年7月に添付文書の重要な基本的注意に追加

ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT）と類似した病態と推定

Greinacher et al., New Eng J Med. 384, 2092-2101, Published on April 9, 2021

- バキスゼブリア投与後、血栓症または血小板減少症を発症した11人の患者（ドイツ）
- 9例：脳静脈洞血栓症、3例：肺塞栓症、3例：内臓静脈血栓症
- ヘパリンの既投与症例なし

✓ 全9患者でPF-4/ヘパリンに対する抗体陽性、PF4添加による血小板活性化試験陽性

ヘパリンではなく、
PF4添加により
血小板活性化

PF4依存性ELISAやPF4添加による血小板活性化試験は、診断に有用か

最近のワクチン論文より-4（デルタ株）

デルタ株に対するコミナティ（ファイザー/ビオンテック）とバキスゼブリア（アストラゼネカ）の有効性
(Bernal et al., N Eng J Med, in press, Published on Jul 21, 2021)

- 英国の全国ワクチン登録データベースに登録されているデータから抽出
- アルファ株感染者14,837人、デルタ株感染者4,272人（16歳以上）
- 症候性の新型コロナウイルス陽性者と症候性陰性者のワクチン接種状況を比較（非接種者における発症率と、接種者における発症率を比較し、何%発症を減らせるか）

✓ ワクチン有効率： 1回の投与： アルファ株で49%、デルタ株で31%
2回の投与： アルファ株で88%、デルタ株で80%

2回投与では、
コミナティ＞バキスゼブリア
しかしアルファ株とデルタ株で大差なし

しかし、2回接種後にもブレイクスルー感染が発生（時間経過に伴い効果は低下との報告）
イスラエルでは医療従事者や50歳以上等（8/13）、米国ではmRNAワクチン接種者で
8ヶ月以上経過した者に（8/18）、3回目のブースター接種を決定

臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要のHP公開



国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

研究所について

研究概要

お知らせ

関連情報

関連リンク

言語選択

JP EN

安心できる毎日をおくるために…
私たちは研究をしています。

国立衛研
公開シンポジウム

コロナ関連の研究
に関してはこちら

NEWS | 新着情報

もっと見る ↓

2021.07.29 一般競争入札の公告についてのページを更新しました。

2021.07.28 公募公告ページを更新しました。

2021.07.28 一般競争入札の公告についてのページを更新しました。

ABOUT

研究所について



使命

国立医薬品食品衛生研究所は、医薬品や食品のほか、生活環境中に存在する多くの化学物質について、その品質、安全性及び有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を行っています。



研究部

薬学、獣医学、医学、農学、化学、理学、工学、生物学および栄養学等の各分野の専門家から構成されています。



NIHS
図書室

医薬品、食品、環境、化学物質等、当所の業務に関する蔵書の利用案内。

臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要のHP公開

新型コロナウイルスに関する情報提供のページ

(医薬品、診断薬、食品)

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に関する情報提供のページ

- [医薬品関連情報](#) **Update**
- [核酸増幅検査関連情報](#)
- [抗体検査関連情報](#) **NEW!**
- [食品安全関連情報](#) **Update**



[NIHSホームページ](#)

臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要のHP公開

医薬品関連情報

- [新型コロナウイルス感染症治療薬候補の臨床試験/研究に関する文献情報](#) **New!**



- 新型コロナウイルス感染症治療薬等の評価に関する研究

- ▶ シクレソニド吸入剤の肺炎患者による使用を想定したスパーサーの影響検討

(薬学雑誌 2020 年 140 巻 12 号 p. 1495-1500)

[日本語の概要はこちら](#)

[論文へのリンクはこちら](#)

- ▶ 脱離エレクトロスプレーイオン化-飛行時間型質量分析イメージングによるシクレソニドの1 μ mエアロゾル吸入後のラット肺におけるシクレソニドとその代謝物の空間的局在の視覚化

(International Journal of Pharmaceutics, 2021年 595巻 120241)

[日本語の概要はこちら](#)

[論文へのリンクはこちら](#)

- ▶ オンライン超臨界流体抽出/超臨界流体クロマトグラフィー/四重極飛行時間型質量分析計を用いたシクレソニド吸入剤に含まれる不純物の簡便かつ迅速な同時分析方法の開発 **New!**

(Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2021年 204巻 114253)

[日本語の概要はこちら](#)

[論文へのリンクはこちら](#)

臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要の公開

新型コロナウイルス感染症治療薬候補の臨床試験/研究に関する文献情報

(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)

● [レムデシビル](#)

● [ファビピラビル](#)

● [コルチコステロイド](#)

● [トシリズマブ](#) **NEW!**

● [サリルマブ](#)

● [アナキンラ](#)

● [バリシチニブ](#)

● [トファシチニブ](#) **NEW!**

● [バムラニビマブ+エテセビマブ](#)

● [カシリビマブ+イムデビマブ](#) **NEW!**

● [イベルメクチン](#)

● [カモスタット](#)

● [ヒドロキシクロロキン](#)

● [ロピナビル・リトナビル](#)

● [回復期患者血漿](#) **NEW!**

● [フルボキサミン](#)

● [アスピリン](#) **NEW!**

● [COVID-19患者における高血圧薬の影響](#)

● [in vitro試験](#)

● [SARS-CoV-2抗体関連](#)

● [ワクチン](#)

○ [トジナメラン \(Pfizer-BioNTech vaccine BNT162b2\)](#)

○ [mRNA-1273 \(Moderna COVID-19 Vaccine\)](#)

○ [バキスゼブリア \(Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine, AZD1222\)](#)

○ [Ad26.COV2.S \(Janssen COVID-19 Vaccine\)](#)

○ [NVX-CoV2373 \(Novavax COVID-19 Vaccine\)](#)

● [免疫低下患者での免疫応答](#) **NEW!**

臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要の公開

カシリビマブ+イムデビマブ

● REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19

Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. [N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):238-251] (査読済み)

- 中和抗体カクテルREGN-COV2によるCOVID-19外来患者の治療 (日本語概要)

● Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7

Wang P, Nair MS, Liu L, et al. [Nature. 2021 Mar 8] (査読済み)

- 中和抗体に対するSARS-CoV-2変異株B.1.351およびB.1.1.7の耐性 (日本語概要)

● Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

RECOVERY Collaborative Group [medRxiv 2021 Jun 16] (査読前)

- COVID-19入院患者に対するカシリビマブ+イムデビマブの投与 (RECOVERY) — オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験 (日本語概要) **NEW!**



臨床試験/臨床研究の論文の日本語概要の公開

Vol.19(2021) No.16(08/05) L04

COVID-19 入院患者に対するカシリビマブ+イムデビマブの投与(RECOVERY 試験) — オープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験

[Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 \(RECOVERY\): a randomised, controlled, open-label, platform trial](#)

RECOVERY Collaborative Group

【medRxiv 2021 Jun 16】-not peer reviewed(査読前)

(抜粋・要約)

◇背景

REGEN-COVは、SARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメイン上の2カ所の異なる部位に結合するモノクローナル抗体2種類(カシリビマブおよびイムデビマブ)を組み合わせた医薬品である。本研究では、COVID-19入院患者を対象としてREGEN-COVの有効性および安全性を評価することを目的とした。

◇方法

このオープンラベル無作為化比較プラットフォーム試験では、COVID-19で入院した患者を対象として、いくつかの治療薬候補を通常の治療と比較して評価した。適格基準を満たし、かつ同意が得られた成人を、通常の治療のみの群(通常治療群)、または通常治療に加えてREGEN-COV 8 g(カシリビマブ4 g+イムデビマブ4 g)の単回静脈注射を行う群(REGEN-COV群)のいずれかに1:1で無作為に割り付けた。主要アウトカムとして、まず無作為化時にSARS-CoV-2に対する抗体が検出されなかった(血清陰性)患者について28日死亡率を評価し、次に患者全員についても評価した。本試験は、ISRCTN(50189673)およびclinicaltrials.gov(NCT04381936)に登録されている。

日本語概要案作成(非常勤・派遣職員)
↓ A4で2ページ程度にまとめ(職員1)
↓ 再修正(職員2)後、掲載
8月17日現在、144報を掲載

まとめ

重症化関連バイオマーカーの探索

- 重症化予測マーカー： 4種
- 重症度診断マーカー： 3種
- 治療効果のモニタリングマーカー： 2種 を見いだした

治療薬・ワクチンの開発状況に関する情報提供

- 平日毎日、全国紙、業界紙、医療関係ネットニュース、学術論文、規制当局のホームページ、開発製造販売企業のホームページ、臨床試験データベースを検索し、情報を収集した。まとめた情報を、厚生労働省、国立感染症研究所へ平日毎日、提供した。
- 臨床試験・研究に関する論文情報を、適宜、ホームページで公開した。

研究参加者

重症化関連バイオマーカーの探索

医薬安全科学部： 荒川憲昭、齊藤公亮
病理部： 小川久美子

治療薬・ワクチンの開発状況に関する情報提供

医薬安全科学部： 佐井君江、青木良子、田中庸一、中村亮介